

УДК 547.867.2 + 547.598.5

**СИНТЕЗ 5,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ N-МЕТИЛ-1,3-ОКСАЗИНАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ МОНОТЕРПЕНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ<sup>§</sup>**© 2023 г. И. В. Нечепуренко<sup>1,\*</sup>, К. П. Волчо<sup>1</sup>, член-корреспондент РАН Н. Ф. Салахутдинов<sup>1</sup>Поступило 09.06.2022 г.  
После доработки 14.11.2022 г.  
Принято к публикации 21.11.2022 г.

Разработан новый метод синтеза 5,5-дизамещенных N-метил-1,3-оксазинанов в виде смеси диастереомеров по положению 5, содержащих в положении 5 монотерпеновые и разветвленные алкильные заместители. 1,3-Оксазинаны впервые были получены при взаимодействии 2,2-замещенных 3-аминопропан-1-олов с формальдегидом и боргидридами натрия в одну стадию.

**Ключевые слова:** оксазин, тетрагидро-1,3-оксазин, оксазинан, аминопропанол, пропаноламин, пинен, конденсация Кневенагеля, алкилирование цианоуксусного эфира, цианоэтилацетат

**DOI:** 10.31857/S2686953522600283, **EDN:** UYVBYE

1,3-Оксазины относятся к классу шестичленных гетероциклических соединений, содержащих два различных гетероатома (N и O). Их гидрированные производные, оксазинаны, помимо получения синтетическим путем, были выделены из природных источников [1, 2]. Наиболее общим методом синтеза оксазинанов является взаимодействие N-замещенных 3-аминопропан-1-олов с альдегидами [3]. Конкретные условия реакции циклоконденсации сильно зависят от структуры вещества. Так, для незамещенного 3-аминопропан-1-ола конденсация с формальдегидом протекает в очень мягких условиях (комнатная температура, без добавления дополнительных компонентов), после перегонки выход составил 57% [4]. В других случаях требуются присутствие муравьиной кислоты и нагревание [5, 6]. При этом в случае, если в реакцию дополнительно вводится соединение с подвижными протонами, может протекать образование продукта по типу конденсации Манниха, где получаемый *in situ* оксазинан выступает в качестве N-компоненты [7, 8]. Известно, что сочетание монотерпенового и гетероциклического фрагментов может приводить к усиле-

нию нативной биологической активности монотерпенов или появлению новых биологических свойств [9, 10], что делает перспективной разработку методов получения таких конъюгатов.

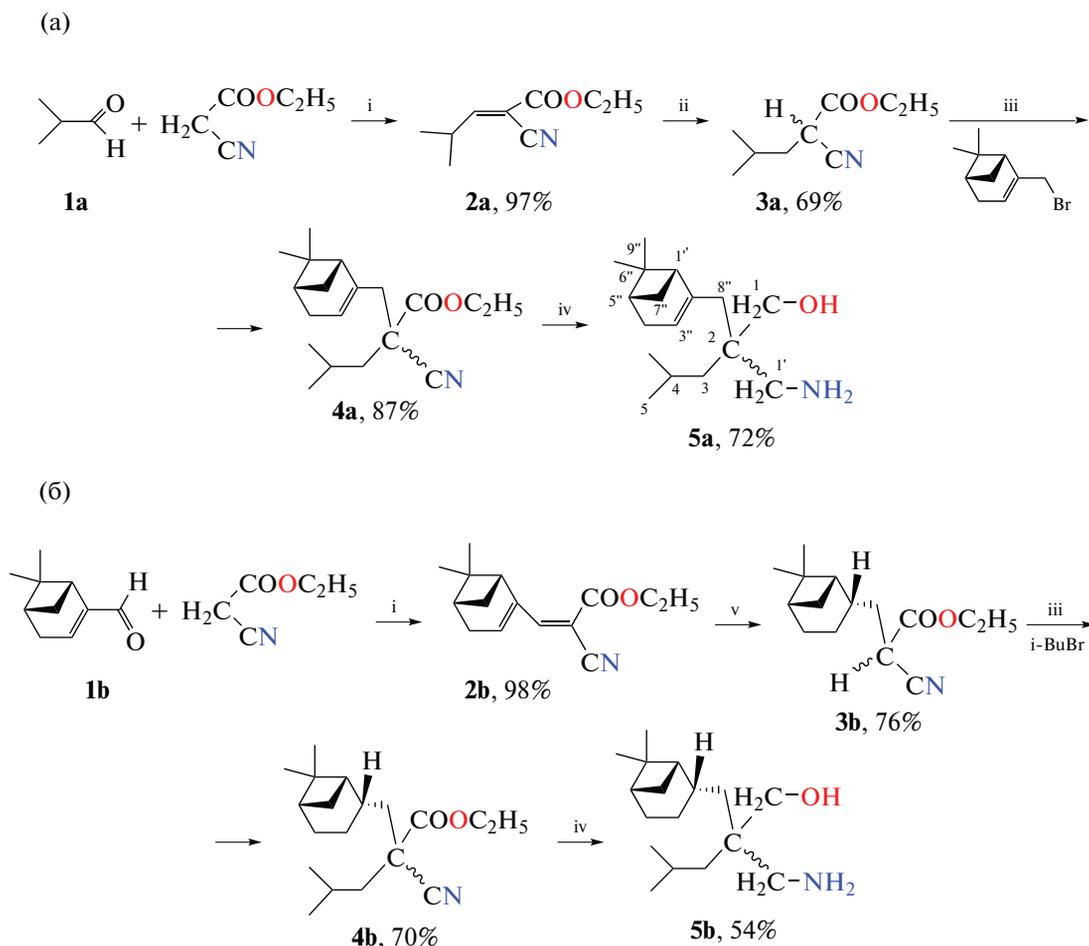
Целью настоящей работы была разработка методов синтеза 5,5-дизамещенных оксазинанов, содержащих неодинаковые заместители при атоме С-5. В качестве заместителей нами рассматривались стерически затрудненные фрагменты, включая монотерпеновые. Интерес представляют синтез и сравнение свойств близких структур, содержащих двойную связь и не содержащих ее, например, в виде пиненильного фрагмента или его гидрированного аналога (пинанильной группы).

В качестве “базового фрагмента” для синтеза оксазинанов нами была выбрана молекула цианоэтилацетата, которая уже содержит в нужных положениях “замаскированные группы” OH и NH<sub>2</sub>. Карбэтокси-группа при восстановлении будет давать первичный спирт в положении 1, а циано-группа – первичный амин в положении 3 аминопропанола. Селективное алкилирование цианоэтилацетата затруднено ввиду образования трудноразделяемой смеси продуктов моно- и диалкилирования. Поэтому для селективного получения моноалкилзамещенного цианоэтилацетата мы использовали последовательность, включающую конденсацию Кневенагеля альдегидов **1** с цианоуксусным эфиром и гидрирование продукта конденсации **2** с образованием моноалкилзамещенного цианоэтилацетата **3** (схема 1а). Реакция имеет общий характер и протекает с разнообразными альдегидами с хорошим выходом, из последних публикаций можно указать [11]. В качестве примера был взят изобутираль **1а**, позволя-

<sup>§</sup> Работа представлена в тематический выпуск “Азотсодержащие гетероциклы: синтез, реакционная способность и применение”.

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), 630090 Новосибирск, Россия

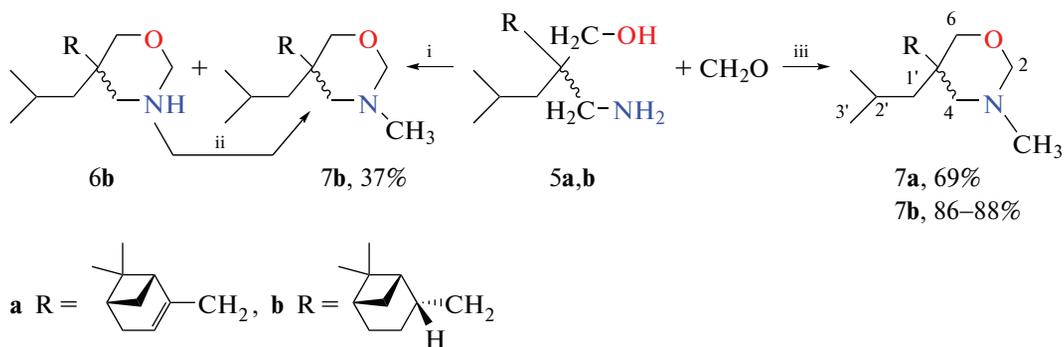
\*E-mail: niv@nioch.nsc.ru



**Схема 1.** Синтез замещенных аминоспиртов **5a,b**. Условия реакций: i) пиперидин–уксусная кислота, бензол, кипячение 5.5 ч; ii)  $H_2$ , 1 атм, Pd/C (10%), 60°C, 7 ч; iii) EtONa, EtOH (абс.), кипячение 5–6 ч; iv)  $LiAlH_4$ , ТГФ, кипячение 4.5–6.5 ч; v)  $H_2$ , 5 атм, Pd/C (4%), 50°C, 24 ч.

ющий ввести в молекулу (после стадии восстановления) изобутильную группу, которая, с одной стороны, обладает достаточно объемными метильными заместителями на ее конце и может определять положение реагирующих частиц за счет стерического фактора, а с другой стороны, изобутильная группа имеет достаточно большое число конформационных изомеров, что позволяет ей подстраиваться под геометрию реакционного комплекса, определяемого внешними факторами. Соединение **3a** алкилировали пиненилбромидом [12] под действием этилата натрия в безводном этаноле, в результате получили ранее не описанный 2,2-дизамещенный цианоэтилацетат **4a** (выход 87%). Нитрил **4a** содержит асимметрический атом углерода C-2 и хиральный пиненильный фрагмент и представляет собой смесь диастереомеров по положению 2 в соотношении 1 : 1. При его восстановлении алюмогидридом лития в ТГФ образуется диастереомерная смесь (1 : 1) аминопропанолов **5a** с выходом 72%.

Пространственно затрудненная двойная C=C-связь в соединениях **4a**, **5a** плохо поддается гидрированию, поэтому для синтеза пинанового производного, не содержащего олефиновую двойную связь, была выбрана другая последовательность реакций (схема 1б). Конденсация (1R)-(-)-ментенала **1b** с цианоэтилацетатом в условиях реакции Кнёвенагеля приводит к образованию ранее не описанного диена **2b** в виде единственного геометрического изомера (выход 98% без очистки). Соединение **2b** гидрировали на катализаторе Pd/C (4%) в мягких условиях ( $H_2$ , 5 атм, 50°C) с восстановлением только диенового фрагмента, не затрагивая нитрильную группу. Двойная связь монотерпенового фрагмента гидрируется с образованием единственного пространственного изомера (по данным ГХ-МС,  $^1H$  ЯМР). Наиболее вероятно образование так называемого *цис*-изомера относительно фрагмента, включающего атом C-6'' и *гем*-диметильную группу пинанового цикла, что подтверждает сильнополюсный сдвиг протона H-7''-anti, имею-



**Схема 2.** Синтез оксазинанов **7a,b**. Условия реакций: i, NaBH<sub>4</sub>, MeCN, комн. т., 2 ч; ii, NaH, Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 65°C; iii, NaBH<sub>3</sub>CN или NaBH(OAc)<sub>3</sub>, MeCN, комн. т., 2 ч.

шего химический сдвиг  $\delta$  0.88–0.94 м. д. [13]. Получили монозамещенный нитрил **3b** в виде смеси диастереомеров по положению 2 в соотношении 1 : 1 с выходом 76%. Соединение **3b** алкилировали изобутилбромидом под действием этилата натрия в безводном этаноле с образованием 2,2-дизамещенного цианоэтилацетата **4b** (выход 70%). При его восстановлении алюмогидридом лития в ТГФ образуется диастереомерная смесь аминопропанолов **5b** (1 : 1) с выходом 54%.

Как ранее было отмечено, наиболее общий метод получения оксазинанов заключается в циклизации *N*-замещенного аминопропанола [3]. Нами установлено, что при взаимодействии аминоспиртов **5a,b** с формальдегидом и восстановителем боргидридом натрия реакция не останавливается на стадии *N*-метилирования [5], а проходит дальше с образованием смеси *N*-метилированного оксазинана **7b** и его NH-аналога **6b** в соотношении, близком к 1 : 1 (схема 2). Подобное протекание реакции ранее не наблюдалось. Соединение **6b** при обработке гидридом натрия и диметилсульфатом в диметилформамиде (ДМФА) дает соединение **7b**. При изучении влияния восстанавливающего агента на протекание реакции циклизации обнаружено, что при взаимодействии аминоспиртов **5a,b** с формальдегидом и мягкими восстановителями NaBH<sub>3</sub>CN или NaBH(OAc)<sub>3</sub> реакция протекает исключительно с образованием *N*-метилоксазинанов **7a,b** с выходами 69 и 86% соответственно. Соединения **7a,b** также представляют собой смесь диастереомеров по положению 5 в соотношении 1 : 1.

Строение всех полученных соединений установлено с помощью физико-химических методов (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК, УФ-спектроскопия), чистоту соединений дополнительно подтверждали методом хромато-масс-спектрометрии (ХМС). Строение соединения **7b** подтверждено с помощью методов двумерной спектроскопии ЯМР.

Конфигурация алкилиденной двойной связи в соединении **2b** предложена на основании следующих соображений. Использование таблиц постоянных экранирования заместителей для oleфиновых протонов [14] предсказывает, что в спектре <sup>1</sup>H ЯМР *E*-изомера алкенов **2** (протон Н-3 и группа COOEt находятся в *цис*-положении по отношению друг к другу) сигнал протона Н-3 будет находиться в более слабом поле, чем сигнал протона Н-3 *Z*-изомера. Для соединения **2a** рассчитанное значение химического сдвига сигнала протона Н-3 ( $\delta$  7.45 м. д.) совпадает с экспериментальным ( $\delta$  7.45 м. д.) и с литературным ( $\delta$  7.39 м. д.) [15] значениями; в работе [15] соединению **2a** приписана *E*-конфигурация. Однако для соединения **2b** значение химического сдвига сигнала протона Н-3 ( $\delta$  7.72 м. д.) ближе к расчетному для *Z*-изомера ( $\delta$  7.85 м. д.), чем для *E*-изомера ( $\delta$  8.24 м. д.).

Как уже говорилось, соединения **3–7** представляют собой смеси диастереомеров, поэтому в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР этих соединений наблюдается удвоение сигналов. Дополнительную сложность вносит то, что, по-видимому, упомянутые соединения существуют в виде нескольких устойчивых в шкале времени ЯМР конформаций. Дополнительному удвоению подвергаются сигналы атомов углерода сложноэфирной ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub> и гемдиметильной групп 2СН<sub>3</sub> при С-6" (соединение **4a**), изобутильной группы (соединения **4, 5, 7**), группы СН<sub>2</sub>ОН (соединение **5a**). Так, для соединения **7b** методом гомоядерной <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H корреляции показано существование связанной спиновой системы изобутильного фрагмента: 2Н-1' (распадается на мультиплеты  $\delta$  1.20–1.32 м. д. (1H), 1.40–1.47 м. д. (0.5H) и 1.54–1.63 м. д. (0.5H)), Н-2' (1.57–1.65 м. д. (1H)), 6Н-3' (0.87–0.99 м. д. (6H)). В спектре гетероядерной корреляции <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C на "прямых" константах ССВ <sup>1</sup>J<sub>C–H</sub> зарегистрированы кросс-пики протонного мультиплета с химическим сдвигом  $\delta$  1.20–1.32 м. д. с сигналами атомов углерода  $\delta$  41.98 и 42.31 м. д.

Также оба протонных мультиплета  $\delta$  1.40–1.47 и 1.54–1.63 м. д. имеют кросс-пики с сигналами атомов углерода  $\delta$  43.24 и 43.51 м. д. соответственно. Таким образом, сигналы  $\delta$  41.98, 42.31, 43.24, 43.51 м. д. отнесены к атому углерода C-1'; интенсивность каждого из этих сигналов составляет не более половины от интенсивности других сигналов в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР. Аналогично, атомам углерода диметильного фрагмента C-3' приписаны сигналы  $\delta$  24.91, 25.06, 25.13, 25.28 м. д. Для остальных соединений отнесения сигналов атомов углерода и протонов сделаны по аналогии со спектрами соединения **7b**.

Таким образом, в настоящей работе впервые показана возможность образования 5,5-дизамещенных 1,3-оксазинанов при взаимодействии замещенных 3-аминопропан-1-олов с формальдегидом и боргидридами натрия в одну стадию. Впервые получены 5,5-дизамещенные 1,3-оксазинаны, содержащие монотерпеновые фрагменты.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтезов использовали без дополнительной очистки коммерчески доступные органические реактивы компаний Acros, Alfa Aesar чистоты 98% и неорганические реактивы классификации "х. ч.". Растворители перед использованием перегоняли. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле производства фирмы Macherey-Nagel, фракция 63–200 мкм.

Хроматомасс-спектрометрический анализ проводили на газовом хроматографе Agilent 7890 А с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975С в качестве детектора, кварцевая колонка HP-5MS 30000  $\times$  0.25 мм. Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР 5–10%-х растворов соединений в  $\text{CDCl}_3$  регистрировали на спектрометре Bruker AV-400 и AV-600. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя ( $\delta_{\text{H}}$  7.24 и  $\delta_{\text{C}}$  76.90 м. д.).

*Этил-(Е)-4-метил-2-цианопент-2-еноат 2a* синтезировали по общей методике [16] из изобутирала и цианоэтилацетата. Выход 97%, продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР спектра аналогичны литературным [15].

*Этил-(Z)-3-((1R, 5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)-2-цианоакрилат 2b* синтезировали по общей методике [16] из (1R)-(–)-миртеналя и цианоэтилацетата. Продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ), выход: 98%. ИК (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2937, 2220, 1726, 1587, 1259. УФ (EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм): 308. МС ( $m/z$ ): 245.1413; вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ : 245.1410.  $[\alpha]_{\text{D}} = +133.0^\circ$  (0.93, этанол).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д., J, Гц): 0.80 (с, 3H, H-9"), 1.14 (д, 1H, H-7", 9.3), 1.33 (т, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 7.2),

1.35 (с, 3H, H-9"), 2.01–2.08 (м, 1H, H-5"), 2.48–2.60 (м, 3H, 2H-4", H-7"), 3.34–3.37 (м, 1H, H-1"), 4.29 (к, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 7.2), 6.56 (уш. с., 1H, H-3"), 7.72 (с, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.99 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.98 (C-9"), 25.45 (C-9"), 31.01 (C-4"), 33.66 (C-7"), 37.62 (C-6"), 39.65 (C-5"), 41.44 (C-1"), 62.12 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 98.78 (C-2), 115.22 (CN), 145.31 (C-2"), 145.38 (C-3"), 154.97 (C-3), 163.07 (C-1).

*Этил-4-метил-2-цианопентаноат 3a*. В трехгорлую колбу объемом 1 л, снабженную обратным холодильником, загрузили раствор 32.27 г (193 ммоль) эфира **2a** в 480 мл этилового спирта и 1.61 г Pd/C (10%). Колбу соединили с газовым цилиндром, заполнили его водородом из баллона. Откачали воздух из колбы с помощью водоструйного насоса и заполнили ее водородом, повторили операцию еще 2 раза. Реакцию проводили в закрытой системе при температуре 60°C. После разогревания реакционной смеси начинается поглощение водорода. Реакцию вели в течение 7 ч до поглощения рассчитанного количества водорода (4.32 л). Реакционную смесь отфильтровали. Растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток сушили на водоструйном насосе при нагревании на кипящей водяной бане. Получили 30.975 г маслообразного продукта оранжевого цвета. Продукт перегнали под вакуумом (25 мм рт. ст.) с дефлегматором. Получили 22.50 г основной фракции ( $T_{\text{кип.}} = 126\text{--}129^\circ\text{C}$ ). Выход: 69%. Чистота по ХМС: 94%. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР спектра аналогичны литературным [17].

*Этил-3-((1S, 2S, 5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)-2-цианопропаноат 3b*. В автоклав из нержавеющей стали емкостью 0.5 л загрузили раствор 37.72 г (154 ммоль) соединения **2b** в 300 мл этилового спирта (96%) и 1.89 г Pd/C (4%). Гидрирование проводили при давлении водорода 5 атм,  $T = 50^\circ\text{C}$  в течение 24 ч при перемешивании вращением автоклава. Реакционную смесь отфильтровали. Растворитель отогнали на ротационном испарителе. Продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (элюент – гексан : этилацетат = 200 : 30), выход 28.72 г (76%). ИК (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2939, 2248, 1747, 1259. УФ (EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм): 293. МС ( $m/z$ ): 249.1720; вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$ : 249.1723.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д., J, Гц): 0.88–0.94 (м, 1H, H-7"), 0.99 (с, 3H, H-9"), 1.17 (с, 3H, H-9"), 1.30 (т, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 7.2), 1.20–1.28 (м, 2H, H-8"), 1.38–1.48 (м, 1H), 1.80–2.13 (м, 5H), 2.15–2.30 (м, 1H), 2.30–2.40 (м, 1H), 3.44–3.50 (м, 1H, H-2), 4.23 (к, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 7.2).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.78 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 21.08 (C-4"), 21.69 (C-4"), 22.92 (C-9"), 22.99 (C-9"), 25.84 (C-8"), 27.67 (C-9"), 27.72 (C-9"), 32.92\* (C-3"), 33.23\* (C-7"), 35.95 (C-2), 36.10 (C-2), 36.88 (C-6"), 37.12 (C-6"), 38.40 (C-2"), 38.47

(C-2"), 40.89 (C-5"), 40.92 (C-5"), 44.65 (C-1"), 46.05 (C-1"), 62.53 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 116.43 (CN), 116.63 (CN), 166.28 (C-1), 166.36 (C-1). Отнесения сигналов, обозначенных знаком \*, могут быть переставлены местами.

*Этил-2-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-4-метил-2-цианопентаноат 4а.* К раствору этилата натрия в абсолютном этаноле (1.62 г (70.4 ммоль) натрия и 35 мл этанола) прибавили по каплям 11.90 г (70.4 ммоль) эфира **3а**, перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем прибавили по каплям 15.11 г (70.4 ммоль) пиненилбромид (выпал осадок белого цвета), кипятили 3.5 ч. Реакционную смесь охладили, прибавили 40 мл воды и 20 мл метилтретбутилового эфира (МТБЭ). Водный слой отделили и экстрагировали 3 раза по 15 мл МТБЭ. Органические слои объединили, промыли 10 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровали, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (элюент – гексан : этилацетат = 200 : 15), выход: 18.65 г (87%). ИК (KBr,  $\nu_{\max}$ , см<sup>-1</sup>): 2958, 2242 (сл.), 1741, 1230. УФ (EtOH,  $\lambda_{\max}$ , нм): 253. МС ( $m/z$ ): 303.2199; вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>N: 303.2193. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д., J, Гц): 0.81 (с, 3H, H-9"), 0.82 (с, 3H, H-9"), 0.83–0.89 (м, 3H, H-5), 0.98–1.04 (м, 3H, H-5), 1.13–1.20 (м, 1H, H-7"), 1.24 (с, 3H, H-9"), 1.25 (с, 3H, H-9"), 1.30 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7.2), 1.61–1.73 (м, 2H, H-3), 1.78–1.92 (м, 3H, H-3, H-8"), 2.00–2.12 (м, 1H), 2.16–2.29 (м, 1H), 2.29–2.44 (м, 2H), 2.50–2.62 (м, 1H), 4.12–4.28 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.40 (уш. с., 0.5H, H-3"), 5.49 (уш. с., 0.5H, H-3"). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 13.72 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.78 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.85 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.92 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.99 (C-9"), 21.02 (C-9"), 22.15 (C-4, C-5), 22.27 (C-4, C-5), 22.42 (C-4, C-5), 23.21 (C-5), 23.28 (C-5), 23.32 (C-5), 25.86 (C-9"), 25.92 (C-9"), 25.96 (C-9"), 26.02 (C-9"), 26.07 (C-9"), 31.37\* (C-4"), 31.40\* (C-7"), 31.42\* (C-8"), 31.63\* (C-8"), 37.79 (C-6"), 37.87 (C-6"), 40.13 (C-5"), 45.83 (C-2), 45.84 (C-2), 45.87 (C-2), 46.04 (C-3), 47.30 (C-3), 48.42 (C-3), 48.54 (C-3), 46.32 (C-1"), 46.37 (C-1"), 62.20 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.30 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.32 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 119.07 (CN), 119.17 (CN), 123.17 (C-3"), 123.64 (C-3"), 141.43 (C-2"), 141.78 (C-2"), 169.25 (C-1), 169.41 (C-1). Отнесения сигналов, обозначенных знаком \*, могут быть переставлены местами.

*Этил-2-(((1S,2S,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил)метил)-4-метилпентаноат 4б.* К раствору этилата натрия в абсолютном этаноле (3.19 г (135.5 ммоль) натрия и 75 мл этанола) прибавили по каплям 28.17 г (112.9 ммоль) эфира **3б**, перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем прибавили

по каплям 14.8 мл (135.5 ммоль) изобутилбромид, кипятили 6 ч, в результате выпал осадок белого цвета. Реакционную смесь охладили, растворитель отогнали на ротационном испарителе, прибавили 150 мл воды и 50 мл МТБЭ. Водный слой отделили и экстрагировали 3 раза по 15 мл МТБЭ. Органические слои объединили, промыли 10 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровали, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (элюент – гексан : этилацетат = 200 : 30), выход: 24.28 г (70%). ИК (KBr,  $\nu_{\max}$ , см<sup>-1</sup>): 2954, 2242 (сл.), 1741, 1226. МС ( $m/z$ ): 305.2343; вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>N: 305.2349. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д., J, Гц): 0.83–0.88 (м, 3H, H-5), 0.88–0.92 (м, 1H, H-7"), 0.97 (уш. с., 3H, H-9"), 0.98–1.03 (м, 3H, H-5), 1.13 (с, 1.5H, H-9"), 1.17 (с, 1.5H, H-9"), 1.21–1.30 (м, 4H, 2H-3, 2H-8"), 1.32 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7.2), 1.61–1.69 (м, 1H, H-4), 1.77–1.90 (м, 5H), 1.90–2.15 (м, 1H), 2.01–2.15 (м, 1H), 2.23–2.35 (м, 1H), 4.19–4.28 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д.): 13.83 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.95 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.06 (C-4"), 22.50 (C-4"), 22.23 (C-5), 22.42 (C-5), 22.91 (C-5), 23.11 (C-5), 23.23 (C-9"), 23.25 (C-9"), 25.94 (C-4), 25.98 (C-4), 26.01 (C-8"), 26.05 (C-8"), 27.55 (C-9"), 27.62 (C-9"), 32.62\* (C-3"), 32.73\* (C-7"), 37.89 (C-2"), 38.05 (C-2"), 38.27 (C-6"), 40.75 (C-5"), 46.61 (C-1"), 47.30 (C-1"), 46.75 (C-2), 46.76 (C-2), 47.40 (C-3), 47.80 (C-3), 48.22 (C-3), 48.40 (C-3), 62.31 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.36 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 119.63 (CN), 119.64 (CN), 169.74 (C-1) 169.77 (C-1). Отнесения сигналов, обозначенных знаком \*, могут быть переставлены местами.

*Синтез аминокспирта 5а.* В атмосфере аргона при комнатной температуре и перемешивании на магнитной мешалке к суспензии 8.97 г (236 ммоль) алюминидрида лития в 50 мл ТГФ медленно прибавили раствор 17.88 г (59 ммоль) цианоэфира **4а** в 20 мл ТГФ. Реакционную смесь кипятили в течение 4.5 ч, охладили, разложили по Физеру (прибавлением последовательно 30 мл воды, 10 мл 15%-го раствора NaOH, 30 мл воды). Надосадочную жидкость декантировали, осадок промыли 3 раза по 80 мл МТБЭ. Объединенные органические фракции сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем осадок отфильтровали, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Получили 11.935 г аминокспирта **5а**. Выход: 72%.

*2-(Аминометил)-2-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-4-метилпентан-1-ол 5а.* ИК (KBr,  $\nu_{\max}$ , см<sup>-1</sup>): 3302, 2950, 1467. УФ (EtOH,  $\lambda_{\max}$ , нм): 285. МС ( $m/z$ ): 265.2397; вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>ON: 265.2400. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м. д., J, Гц): 0.83 (с, 3H, H-9"), 0.88–0.98 (м, 6H, H-5), 1.11–1.19 (м, 1H, H-7"), 1.23 (с, 3H,

H-9"), 1.65–1.81 (м, 2H, H-3), 1.84–1.93 (м, 1H, H-4), 1.93–2.16 (м, 4H), 2.16–2.26 (м, 2H), 2.30–2.40 (м, 1H), 2.70–3.00 (м, 4H, 2H-1', NH<sub>2</sub>), 3.09–3.25 (м, 2H, H-1), 3.57 (уш. с., 1H, OH), 5.23 (уш. с., 1H, H-3"). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 21.02 (C-9"), 21.12 (C-9"), 23.10 (C-4), 25.19 (C-5), 25.27 (C-5), 25.28 (C-5), 25.34 (C-5), 26.25 (C-9"), 26.28 (C-9"), 31.46\* (C-4"), 31.60\* (C-8"), 31.73\* (C-7"), 37.50 (C-6"), 40.29 (C-5"), 40.73 (C-3), 40.95 (C-3), 41.81 (C-3), 41.98 (C-3), 42.15 (C-2), 42.26 (C-2), 47.40 (C-1"), 47.70 (C-1"), 49.91 (C-1'), 50.00 (C-1'), 65.74 (C-1), 65.96 (C-1), 70.58 (C-1), 70.85 (C-1), 120.87 (C-3"), 120.98 (C-3"), 144.68 (C-2") 144.89 (C-2"). Отнесения сигналов, обозначенных знаком \*, могут быть переставлены местами.

**Синтез аминоспирта 5b.** В атмосфере аргона при комнатной температуре и перемешивании на магнитной мешалке к суспензии 12.08 г (317.9 ммоль) алюмогидрида лития в 120 мл ТГФ медленно прибавили раствор 24.28 г (79.5 ммоль) цианоэфира **4b** в 25 мл ТГФ. Реакционную смесь кипятили в течение 6.5 ч, охладили, разложили по Физеру (прибавлением последовательно 12 мл воды, 12 мл 15%-го раствора NaOH, 36 мл воды). Надосадочную жидкость декантировали, осадок промыли 3 раза по 80 мл МТБЭ. Объединенные органические фракции сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем осадок отфильтровали и растворитель отогнали на ротационном испарителе. Методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент–хлороформ : метанол : триэтиламин, 100 : 4 : 2) получили 11.39 г аминоспирта **5b**. Выход 54%.

**2-(Аминометил)-2-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метил)-4-метилпентан-1-ол 5b.** ИК (KBr, ν<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>): 3373, 3299, 2948, 1581 (ср.), 1466. МС (m/z): 267.2560, вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>ON: 267.2557. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J, Гц): 0.88–0.92 (м, 6H, H-5"), 0.90–0.94 (м, 1H, H-7"), 0.98 (с, 1.5H, H-9"), 0.99 (с, 1.5H, H-9"), 1.15 (с) (3H, H-9"), 1.18–1.25 (м, 2H, H-3), 1.40–1.56 (м, 3H, H-3", 2H-8"), 1.60–1.70 (м, 1H, H-4), 1.70–2.10 (м, 6H), 2.21–2.29 (м, 1H, H-7"), 2.75–2.85 (м, 2H, H-1'), 3.52–3.60 (м, 2H, H-1). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 23.08 (C-5), 23.37 (C-5), 24.80 (C-4"), 25.20 (C-4, C-9"), 25.31 (C-4, C-9"), 25.34 (C-4, C-9"), 26.42 (C-8"), 26.49 (C-8"), 27.88 (C-9"), 27.92 (C-9"), 32.85\* (C-3"), 32.90\* (C-7"), 35.49 (C-2"), 35.58 (C-2"), 38.20 (C-6"), 38.26 (C-6"), 40.89 (C-5"), 40.93 (C-5"), 41.06 (C-2), 41.47 (C-3), 41.58 (C-3), 42.43 (C-3), 42.85 (C-3), 49.22 (C-1'), 49.39 (C-1"), 50.31 (C-1'), 50.45 (C-1'), 71.25 (C-1), 71.75 (C-1). Отнесения сигналов, обозначенных знаком \*, могут быть переставлены местами.

**Синтез 5,5-дизамещенного оксазина 7b.** А) К раствору 944 мг (3.5 ммоль) аминоспирта **5b** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре и перемешивании прибавили 2.7 мл (35.3 ммоль) формалина и затем порциями присыпали 1.11 г

(17.6 ммоль) NaBH<sub>3</sub>CN. Перемешивали в течение 4 ч, растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток растворили в 50 мл воды и экстрагировали метилтретбутиловым эфиром 4 раза по 20 мл. Экстракт промыли 10 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем осадок отфильтровали, раствор упарили на ротационном испарителе. Получили 920 мг соединения **7b** с чистотой 94%, по данным ХМС. Выход: 88%.

**5-(((1S,2S,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метил)-5-изобутил-3-метил-1,3-оксазинан 7b.** ИК (KBr, ν<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>): 2948, 1467 (ср.). МС (m/z): 293.2715, вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>ON: 293.2713. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J, Гц): 0.87–0.99 (м, 6H, H-3'), 0.85–0.89 (м, 2H, H-3" H-7"), 0.97 (с, 3H, H-9"), 1.13 (с, 3H, H-9"), 1.20–1.32 (м, 1H, H-1'), 1.40–1.47 (м, 0.5H, H-1'), 1.40–1.52 (м, 1H, H-4"), 1.54–1.63 (м, 0.5H, H-1'), 1.57–1.65 (м, 1H, H-2'), 1.70–1.74 (м, 1H, H-1"), 1.72–1.79 (м, 1H, H-8"), 1.80–1.85 (м, 1H, H-5"), 1.84–1.91 (м, 1H, H-8"), 1.90–2.00 (м, 1H, H-4"), 1.99–2.05 (м, 1H, H-2"), 2.03 (с, 1.5H, NCH<sub>3</sub>), 2.04 (с, 1.5H, NCH<sub>3</sub>), 2.06–2.26 (м, 2H, H-4), 2.19–2.25 (м, 2H, H-3", H-7"), 3.23–3.39 (м, 2H, H-6), 3.73–3.88 (м, 2H, H-2). <sup>13</sup>C ЯМР (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 23.29 (C-9") 23.32 (C-9"), 23.37 (C-2'), 23.39 (C-2'), 24.52 (C-4"), 24.79 (C-4"), 24.91 (C-3'), 25.06 (C-3'), 25.13 (C-3'), 25.28 (C-3'), 26.43 (C-8"), 27.89 (C-9"), 27.91 (C-9"), 32.79\* (C-3"), 32.90\* (C-7"), 35.74 (C-2"), 35.80 (C-2"), 37.56 (C-5), 37.60 (C-5), 38.24 (C-6"), 38.25 (C-6"), 40.36 (N-CH<sub>3</sub>), 40.43 (N-CH<sub>3</sub>), 40.94 (C-5"), 41.98 (C-1'), 42.31 (C-1'), 43.24 (C-1'), 43.51 (C-1'), 49.09 (C-1"), 49.13 (C-1"), 64.05 (C-4), 64.08 (C-4), 75.30 (C-6), 75.34 (C-6), 87.57 (C-2), 87.58 (C-2). Отнесения сигналов, обозначенных знаком \*, могут быть переставлены местами.

Б) К раствору 950 мг (3.5 ммоль) аминоспирта **5b** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре и перемешивании прибавили 2.75 мл (35.5 ммоль) формалина. NaBH(OAc)<sub>3</sub> получили *in situ* путем прибавления раствора 0.76 мл (13.3 ммоль) уксусной кислоты в 2 мл ацетонитрила к суспензии 0.68 г (17.8 ммоль) NaBH<sub>4</sub> в 10 мл ацетонитрила, после чего полученную суспензию прибавляли порциями к реакционной массе. Перемешивали в течение 2 ч, растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток растворили в 20 мл воды и экстрагировали хлороформом 4 раза по 20 мл. Экстракт промыли 10 мл насыщенного раствора NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub>, затем осадок отфильтровали, раствор упарили на ротационном испарителе. Получили 900 мг соединения **7b** с чистотой 95% (по данным ХМС). Выход: 86%.

В) К раствору 1.12 г (4.1 ммоль) аминоспирта **5b** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре и перемешивании прибавили 3.15 мл (41.9 ммоль) формалина. Реакционную массу охладили до тем-

пературы  $T = 5^\circ\text{C}$  и порциями присыпали 0.81 г (21.0 ммоль)  $\text{NaNH}_4$ . Перемешивали в течение 3.5 ч при комнатной температуре, растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток разделили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ : метанол : триэтиламин, 100 : 2 : 1). Получили 883 мг смеси соединений **7b** и его NH-аналога **6b** в соотношении 39 : 44 по данным ХМС.

Полученную смесь соединений **6b** и **7b** растворили в 5 мл ДМФА и в атмосфере аргона при перемешивании при комнатной температуре прибавили по каплям к суспензии 138 мг (3.45 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) в 5 мл ДМФА. Прибавили 0.33 мл (3.45 ммоль) диметилсульфата, перемешивали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили, вылили в воду и экстрагировали МТБЭ. Получили 459 мг соединения **7b** (выход 37% в расчете на исходный аминспирт **5b**).

*Синтез 5,5-дизамещенного оксазина 7a.* К раствору 1.40 г (5.3 ммоль) аминспирта **5a** в 15 мл ацетонитрила при комнатной температуре и перемешивании прибавили 3.95 мл (52.8 ммоль) формалина.  $\text{NaN}(\text{OAc})_3$  получили *in situ* прибавлением раствора 1.15 мл (19.8 ммоль) уксусной кислоты в 3 мл ацетонитрила к суспензии 1.06 г (26.4 ммоль)  $\text{NaNH}_4$  в 10 мл ацетонитрила, после чего полученную суспензию прибавляли порциями к реакционной массе. Перемешивали в течение 2 ч, растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток растворили в 20 мл воды и экстрагировали хлороформом 4 раза по 20 мл. Экстракт промыли 10 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{MgSO}_4$ , затем осадок отфильтровали, раствор упарили на ротационном испарителе. Получили 1.07 г соединения **7a** с чистотой 90% (по данным ХМС). Выход 69%.

5-(((1*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-5-изобутил-3-метил-1,3-оксазина **7a**. ИК (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2950, 1465 (ср.). МС ( $m/z$ ): 291.2555; вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{ON}$ : 291.2557.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 0.84 (с, 3H, H-9"), 0.90 (д, 6H, H-3', 6.5), 1.15 (д, 1H, H-7", 8.5), 1.24 (с, 1.5H, H-9"), 1.25 (с, 1.5H, H-9"), 1.67–1.82 (м, 3H, 2H-1', H-2'), 2.00–2.07 (м, 1H, H-1"), 2.06 (с, 1.5H, N-CH<sub>3</sub>), 2.07 (с, 1.5H, N-CH<sub>3</sub>), 2.07–2.16 (м, 2H, H-8"), 2.16–2.25 (м, 2H, 2H-4), 2.22–2.26 (м, 1H, H-7"), 2.29 (с, 1H, H-5"), 2.31–2.37 (м, 2H, H-4"), 3.22–3.44 (м, 2H, H-6), 3.69–3.79 (м, 1H, H-2), 3.90–4.00 (м, 1H, H-2), 5.22 (уш. с., 1H, H-3").  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 21.18 (C-9"), 21.24 (C-9"), 23.08 (C-2'), 23.13 (C-2'), 25.05 (C-3'), 25.08 (C-3'), 25.16 (C-3'), 26.29 (C-9"), 26.31 (C-9"), 31.48\* (C-4"), 31.50\* (C-7"), 31.70\* (C-8"), 37.46 (C-5), 38.18 (C-6"), 38.20 (C-6"), 40.23 (N-CH<sub>3</sub>, C-5"), 40.27 (N-CH<sub>3</sub>, C-5"), 40.34

(N-CH<sub>3</sub>, C-5"), 40.39 (N-CH<sub>3</sub>, C-5"), 41.15 (C-1'), 41.21 (C-1'), 42.80 (C-1'), 42.93 (C-1'), 47.41 (C-1"), 47.45 (C-1"), 63.28 (C-4), 63.38 (C-4), 74.67 (C-6), 74.81 (C-6), 87.55 (C-2), 121.13 (C-3"), 144.80 (C-2") 144.91 (C-2"). Отнесения сигналов, обозначенных знаком \*, могут быть переставлены местами.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений. Авторы выражают благодарность Инжиниринговому центру НИОХ СО РАН за предоставление автоклава для проведения реакций.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания НИОХ СО РАН (номер государственной регистрации 122040400033-9).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Khuong-Huu F., Herlem-Gaulier D., Khuong-Huu M.O., Stanislas E., Goutarel R.* // *Tetrahedron*. 1966. V. 22. № 10. P. 3321–3327. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)92518-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)92518-9)
2. *Choudhary M.I., Atta-ur-Rahman, Shamma M.* // *Phytochemistry*. 1988. V. 27. № 5. P. 1561–1562. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(88\)80246-2](https://doi.org/10.1016/0031-9422(88)80246-2)
3. *Lázár L., Fülöp F.* 1,3-Oxazines and their benzo derivatives. In: *Comprehensive heterocyclic chemistry III*. Katritzky A., Ramsden Ch., Scriven E., Taylor R. (Eds.). V. 8. Elsevier Ltd., 2008. P. 395–400. <https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.00705-7>
4. *Pardin C., Pelletier J.N., Lubell W.D., Keillor J.W.* // *J. Org. Chem.* 2008. V. 73. № 15. P. 5766–5775. <https://doi.org/10.1021/jo8004843>
5. *Knabe J., Buchheit W.* // *Arch. Pharm.* 1985. V. 318. № 8. P. 727–735. <https://doi.org/10.1002/ardp.19853180811>
6. *Forró E., Fülöp F.* // *Tetrahedron: Asymmetry*. 1999. V. 10. № 10. P. 1985–1993. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00189-5](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00189-5)
7. *Корепин А.Г., Галкин П.В., Глушакова Н.М., Лодыгина В.П., Еременко И.Л., Нефедов С.Е., Еременко Л.Т.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2001. № 9. С. 1553–1561. <https://doi.org/10.1023/A:1013094720611>
8. *Frasinyuk M.S., Bondarenko S.P., Khilya V.P., Liu Ch., Watt D.S., Sviripa V.M.* // *Org. Biomol. Chem.* 2015. V. 13. № 4. P. 1053–1067. <https://doi.org/10.1039/C4OB02137A>
9. *Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф.* // *Усп. хим.* 2021. Т. 90. № 4. С. 488–510. <https://doi.org/10.1070/RCR4969>
10. *Патрушева О.С., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф.* // *Усп. хим.* 2018. Т. 87. № 8. С. 771–796. <https://doi.org/10.1070/RCR4810>

11. *Salaverri N., Carli B., Gratal P.B., Marzo L., Alemán J.* // *Adv. Synth. Catal.* 2022. V. 364. P. 1689–1694. Suppl. Inf.  
<https://doi.org/10.1002/adsc.202200220>
12. *Банина О.А., Судариков Д.В., Крымская Ю.В., Фролова Л.Л., Кучин А.В.* // *ХПС.* 2015. № 2. С. 231–234.  
<https://doi.org/10.1007/s10600-015-1257-0>
13. *Demidova Yu.S., Suslov E.V., Simakova I.L., Mozhajcev E.S., Korchagina D.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Simakov A., Murzine D.Yu.* // *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2017. V. 426. P. 60–67.  
<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2016.10.034>
14. *Pascual C., Meier J., Simon W.* // *Helv. Chim. Acta.* 1966. V. 49. № 1. P. 164–168.  
<https://doi.org/10.1002/hlca.660490122>
15. *Smith S.N., Craig R., Connon S.J.* // *Chem. Eur. J.* 2020. V. 26. № 59. P. 13378–13382.  
<https://doi.org/10.1002/chem.202003280>
16. *Беккер Х., Беккерт Р., Бергер В., Гевальд К., Генц Ф., Глух Р., Домике Г., Зайлер Э., Майер Р., Мец П., Мюллер К., Пафель Д., Фаухенель Э., Фауст Ю., Фишер М., Хабишер В., Шветлик К., Шмидт Г., Шольберг К., Цепенфельд Г.* *Органикум: в 2-х т.* Пер. с нем., 4-е изд. Т. 2. М.: Мир, 2008. с. 125. (*Becker H., Berger W., Domschke G., Fanghanel E., Faust J., Fischer M., Gentz F., Gewalt K., Gluch R., Mayer R., Habicher W.D., Metz P., Muller K., Pavel D., Schmidt H., Schollberg K., Schwellick K., Seiler E., Zepfenfeld G.* *Organikum. Organisch-chemisches Grundpraktikum.* 22nd edn. Wiley-VCH GmbH, Weinheim, 2004. 914 p.)
17. *Ramachary D.B., Kishor M., Reddy Y.V.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2008. № 6. P. 975–993. Suppl. Inf.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200701014>

## SYNTHESIS OF 5,5-DISUBSTITUTED *N*-METHYL-1,3-OXAZINANES CONTAINING MONOTERPENE FRAGMENTS

**I. V. Nechepurenko<sup>a, #</sup>, K. P. Volcho<sup>a</sup>, and Corresponding Member of the RAS N. F. Salakhutdinov<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>*Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (NIOCH SB RAS), 630090 Novosibirsk, Russian Federation*

<sup>#</sup>*E-mail: niv@nioch.nsc.ru*

A new method for the synthesis of 5,5-disubstituted *N*-methyl-1,3-oxazinanes as a mixture of diastereomers at position 5 containing monoterpene and branched alkyl substituents at position 5 has been developed. The 1,3-oxazinanes were obtained for the first time by the interaction of 2,2-substituted 3-aminopropane-1-ols with formaldehyde and sodium borohydrides in a single stage.

**Keywords:** oxazine, tetrahydro-1,3-oxazine, oxazinane, aminopropanol, propanolamine, pinene, Knoevenagel condensation, alkylation of cyanoacetic ether, cyanoethylacetate